

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C12N 15/12, 15/11, C07K 14/81, 16/38, A61K 31/70, 38/57, 48/00, G01N 33/68, C07H 21/04		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/33974
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 8. Juli 1999 (08.07.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/08424		(81) Bestimmungsstaaten: CA, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 23. Dezember 1998 (23.12.98)			
(30) Prioritätsdaten: 197 57 572.2 23. Dezember 1997 (23.12.97) DE 198 00 363.3 8. Januar 1998 (08.01.98) DE		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(71)(72) Anmelder und Erfinder: FORSSMANN, Wolf-Georg [DE/DE]; Feodor-Lynen-Strasse 31, D-30625 Hannover (DE).			
(72) Erfinder; und			
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MÄGERT, Hans-Jürgen [DE/DE]; Moltkeplatz 8, D-30163 Hannover (DE). STÄNDKER, Ludger [DE/DE]; Dohmeyer Weg 25, D-30625 Hannover (DE). KREUTZMANN, Peter [DE/DE]; Rautenbreite 11, D-39116 Magdeburg (DE).			
(74) Anwälte: MEYERS, Hans-Wilhelm usw.; Postfach 10 22 41, D-50462 Köln (DE).			
(54) Title: SERINE PROTEINASE INHIBITORS			
(54) Bezeichnung: SERIN-PROTEINASE-INHIBITOREN			
(57) Abstract			
<p>The invention relates to a serine proteinase inhibitor, characterised in that it has a domain with four cysteines, with a sequence of 13 amino acids located between the first cysteine and the second cysteine, a sequence of 18 amino acids located between the second cysteine and the third cysteine and a sequence of 2 amino acids located between the third cysteine and the fourth cysteine. The inventive serine proteinase inhibitors can be used for treating inflammatory diseases such as acute or chronic cervical inflammations or tonsillitis, and for preventing pulmonary emphysema.</p>			
(57) Zusammenfassung			
<p>Serin-Proteinase-Inhibitor, dadurch gekennzeichnet, dass der Serin-Proteinase-Inhibitor eine Domäne mit vier Cysteinen enthält, wobei sich zwischen dem ersten und zweiten Cystein eine Sequenz von 13 Aminosäuren befindet, sich zwischen dem zweiten und dritten Cystein eine Sequenz von 18 Aminosäuren befindet und sich zwischen dem dritten und vierten Cystein eine Sequenz von 2 Aminosäuren befindet. Die Serin-Proteinase-Inhibitoren können für die Behandlung entzündlicher Erkrankungen wie z.B. akuter oder chronischer Cervixentzündungen oder Tonsillitis verwandt werden sowie für die Prophylaxe der Lungenemphysembildung.</p>			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauritanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Serin-Proteinase-Inhibitoren

Die Erfindung betrifft Serin-Proteinase-Inhibitoren, cDNA kodierend für Serin-Proteinase-Inhibitoren, Arzneimittel enthaltend die Inhibitoren oder deren codierende Nucleinsäure, Verwendungen der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung verschiedener Indikationen, Antikörper oder Antikörperfragmente gegen Epitope der erfindungsgemäßen Verbindungen, Poly- oder Oligonucleotide, die mit Genen der erfindungsgemäßen Verbindungen hybridisieren, ein Diagnostikum zum Aufspüren der erfindungsgemäßen Verbindungen, sowie Arzneimittel enthaltend Antikörper oder Poly- oder Oligonucleotide gemäß der Erfindung.

Proteolytische Prozesse spielen in allen Organismen eine bedeutende physiologische Rolle, wobei zwischen unspezifischen und spezifischen proteolytischen Reaktionen zu unterscheiden ist. Zu den ersten gehören beispielsweise der Nahrungsaufschluß im Verdauungstrakt durch Endopeptidasen sowie der intrazelluläre Abbau verbrauchter endogener Substanzen und phagozytierten Materials durch lysosomale Proteinasen. Spezifische Proteolysen dienen meistens der Überführung eines Proenzyms in die aktive Form wie bei der

Überführung von Trypsinogen in Trypsin und Chymotrypsinogen in Chymotrypsin sowie bei den Kallikrein-Kinin-Kaskaden und der Blutgerinnungskaskade. Je nach Beschaffenheit des reaktiven Zentrums der daran beteiligten Proteinase werden diese in die Klassen der Serin-Proteinase (z.B. Chymotrypsin, Trypsin, Elastase und Kathepsin G), der Aspartat-Proteinase (z.B. Kathepsin D, Kathepsin E und Pepsin), der Cystein-Proteinase (z.B. Kathepsin B, Kathepsin H und Kathepsin L) und der Metallo-Proteinase (z.B. Kollagenase und Thermolysin) unterteilt.

Um die oft kaskadenartig verlaufenden proteolytischen Prozesse gegenregulieren zu können, verfügt der Organismus über eine Reihe von anderen Proteinen, den Proteinase-Inhibitoren (zur Übersicht siehe Laskowski und Kato, 1980 und Bode und Huber, 1992). So schützen die in der Leber synthetisierten, humanen Plasma-Proteinase-Inhibitoren α_1 -Antichymotrypsin und α_1 -Proteinase-Inhibitoren das Lungengewebe vor unspezifischem Angriff durch die Proteinase Kathepsin G bzw. Elastase aus polymorphkernigen Lymphozyten. Bei einem Ungleichgewicht zwischen Proteinase und ihren spezifischen Inhibitoren kann es zum Auftreten pathologischer Effekte kommen. Ein übermäßiges Verhältnis von Elastase zu α_1 -Proteinase-Inhibitor erhöht beispielsweise bei Patienten mit genetisch bedingtem Mangel an diesem Faktor das Risiko der Bildung eines Lungenemphysems um ca. 20 bis 30fach gegenüber der Normalbevölkerung (Carrel und Owen, 1980). Bei Rauchern wird die Emphysembildung mittels Oxidation der im reaktiven Zentrum des α_1 -Proteinase-Inhibitors befindlichen Aminosäure Methionin durch im Zigarettenrauch enthaltene Oxidantien begünstigt (Miller und Kuschner, 1969; Ohlsson et al., 1980). Auch im Falle der Infektion mit Gram-negativen Bakterien können deren Endotoxine eine Desintegration von Phagozyten und damit die Ausschüttung lysosomaler Proteinase verursachen, was durch den erhöhten Verbrauch an Proteinase-Inhibitoren unkontrollierte Gewebsschädigung und Entzündungen verursachen kann. Aus diesem Grund besitzen bestimmte

Proteinase-Inhibitoren ein hohes therapeutisches Potential (siehe z.B. Fritz, 1980).

Das der Erfindung zugrunde liegende technische Problem besteht darin, weitere Inhibitoren von Serin-Proteinasen zur Verfügung zu stellen. Des weiteren sollten die für die erfindungsgemäßen Inhibitoren kodierenden Gene bzw. cDNA zur Verfügung gestellt werden.

Spezifisches Merkmal der erfindungsgemäßen Serin-Proteinase-Inhibitoren ist, daß der Serin-Proteinase-Inhibitor eine Domäne mit vier Cysteinen aufweist und sich zwischen dem ersten und einem zweiten Cystein eine Sequenz von 0 bis 20 Aminosäuren befindet oder der Serin-Proteinase-Inhibitor eine Domäne mit sechs Cysteinen aufweist und sich zwischen dem ersten und zweiten Cystein eine Sequenz von 7 bis 20 Aminosäuren befindet.

Bevorzugterweise befindet sich zwischen einem ersten und einem zweiten Cystein eine Sequenz von 13 Aminosäuren und/oder zwischen einem zweiten und einem dritten Cystein eine Sequenz von 18 Aminosäuren und/oder zwischen einem dritten und vierten Cystein eine Sequenz von 2 Aminosäuren.

Es wird insbesondere bevorzugt, daß die Sequenz zwischen einem ersten und zweiten Cystein ausgewählt wird aus

HEFQAFMKN GKLF,	SEYRKS RKN GR LF,
DDFKKGERD GDFI,	SEFRDQVRN GT LI,
SAFRPPVRN GR LG,	SEYRHYVRN GR LP,
KEYEKQVRN GR LF,	DEFRRLLQNG KLF,
SQYQNQAKNG ILF,	AEYREQMKN GR LS oder
NEYRKLVRN GK LA,	DEFRSQMKN GK LI

und/oder die Sequenz zwischen einem zweiten und dritten Cystein ausgewählt wird aus

- 4 -

PQDKKFFQSLDGIMFINK,	TRENDPIQGPDPGKMHGNT,
TRENDPVLGPDGKTHGNK,	TREHNPVRGPDGKMHGNK,
TRESDPVRGPDGRMHGNK,	TRENDPIEGLDGKIHGNT,
TRENDPIRGPDGKMHGNL,	TRENDPVRGPDGKTHGNK,
TRENDPIQGPDPGKVHGNT,	TRESDPVRDADGKSYNNQ oder
	TRESDPVRGPDGKTHGNK

und/oder die Sequenz zwischen einem dritten und vierten Cystein ausgewählt wird aus

AT, AL, AM, SM oder TM.

Besonders bevorzugt wird, daß der erfindungsgemäße Serin-Proteinase-Inhibitor einer der Formeln

R_1 -C-HEFQAFMKNGKLF-C-PQDKKFFQSLDGIMFINK-C-AT-C- R_2
 R_1 -C-DDFKKGERDGDFI-C-PDYEA VCGTDGKTYDNR-C-AL-C- R_2
 R_1 -C-SAFRPFVRNGRLG-C-TRENDPVLGPDGKTHGNK-C-AM-C- R_2
 R_1 -C-KEYEKQVRNGRLF-C-TRESDPVRGPDGRMHGNK-C-AL-C- R_2
 R_1 -C-SQYQNQAKNGILF-C-TRENDPIRGPDGKMHGNL-C-SM-C- R_2
 R_1 -C-NEYRKLVRNGKLA-C-TRENDPIQGPDPGKVHGNT-C-SM-C- R_2
 R_1 -C-SEYRKS RKNGR LF-C-TRENDPIQGPDPGKMHGNT-C-SM-C- R_2
 R_1 -C-SEFRDQVRNGTLI-C-TREHNPVRGPDGKMHGNK-C-AM-C- R_2
 R_1 -C-SEYRHYVRNGRLP-C-TRENDPIEGLDGKIHGNT-C-SM-C- R_2
 R_1 -C-DEFRRLLQNGKLF-C-TRENDPVRGPDGKTHGNK-C-AM-C- R_2
 R_1 -C-AEYREQMKNGR LS-C-TRESDPVRDADGKSYNNQ-C-TM-C- R_2
 R_1 -C-DEFRSQMKN GKLI-C-TRESDPVRGPDGKTHGNK-C-TM-C- R_2 ,

worin R_1 NH_2 , eine Aminosäure oder ein Peptid mit bis zu 100 Aminosäuren ist und R_2 $COOH$, $CONH_2$, eine Aminosäure oder ein Peptid mit bis zu 100 Aminosäuren ist, entspricht.

Es ist weiterhin bevorzugt, daß die Serin-Proteinase ein oder mehrere Disulfidbrücken aufweist. Dabei ist besonders bevorzugt, daß er zwischen dem ersten und vierten Cystein und/oder dem zweiten und dritten Cystein eine Disulfidbrücke aufweist oder daß er zwischen dem ersten und fünften Cystein und/oder

dem zweiten und vierten Cystein und/oder dem dritten und sechsten Cystein eine Disulfidbrücke aufweist.

Bevorzugte Vertreter der erfindungsgemäßen Serin-Proteinase-Inhibitoren sind die Verbindungen HF 6479 und HF 7665 sowie Fragmente der Proteine VAKTI-1 und VAKTI-2 gemäß den Figuren 1 und 2.

Aus den Figuren 1 bis 3 lassen sich neben der Aminosäuresequenz der erfindungsgemäß bevorzugten Verbindungen auch weitere Informationen bezüglich der cDNA, die für die erfindungsgemäßen Verbindungen kodiert, entnehmen. Insbesondere werden die entsprechenden Motive und Primer hybridisierenden Stellen angegeben.

Die erfindungsgemäße Verbindung HF 3479 weist eine Masse von 6.479 Dalton auf, diejenige von HF 7665 beträgt 7.665 Dalton, beide wurden aus Hämofiltrat aufgereinigt.

Erfindungsgemäß beansprucht wird auch eine cDNA, kodierend für die erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere eine cDNA mit der Nucleinsäuresequenz gemäß Figuren 1 bis 2.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind als Arzneimittel geeignet. Gegebenenfalls werden sie zusammen mit pharmazeutisch verträglichen Trägerstoffen appliziert.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel enthaltend die erfindungsgemäßen Proteinase-Inhibitoren werden vorzugsweise in Mengen von 1 bis 100 mg/kg Körpergewicht des Patienten verabreicht. Als Verabreichungsform kommen alle galenischen Zubereitungen für Peptidwirkstoffe in Frage. Die Arzneimittel enthaltend Nucleinsäuren gemäß der Erfindung werden vorzugsweise in Mengen von 0,1 bis 100 mg/kg Körpergewicht eines entsprechenden Patienten verabreicht. Hier kommen als galenische Verabreichungsformen solche in Betracht, die zur Applikation von Nucleinsäuren geeignet sind, ohne daß die Nucleinsäuren

vor Erreichen des Wirkortes durch Stoffwechseleinflüsse unwirksam gemacht werden. Als galenische Verabreichungsform können z.B. Liposomen eingesetzt werden, in denen die Nucleinsäuren befindlich sind.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen kommen insbesondere zur Behandlung von akuten oder chronischen Cervixentzündungen, Entzündungen der Bartholinschen Drüsen oder anderer vaginaler Bereiche, Tonsillitis, Pharyngitis und Laryngitis, mit exzessiver Schleimbildung verbundener akut oder chronisch entzündlicher Prozesse und sich daraus ergebender akuter Not-situationen, postoperativer Blutungen aufgrund Hyperfibrinolyse sowie zur Prophylaxe der Lungenemphysembildung bei α_1 -Proteinase-Inhibitor-mangel in Betracht.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können bei Mangel an Serin-Proteinase-Inhibitoren verabreicht werden, um endogene Defizite auszugleichen. Die Nucleinsäuren können, direkt oder an geeignete Vehikel gekoppelt, auch zum Einsatz in der Gentherapie gelangen. Als geeignete Vektoren kommen insbesondere attenuierte Adenoviren, in die entsprechenden Gene inkorporiert werden, in Frage.

Die erfindungsgemäßen Polypeptide, insbesondere VAKTI-I und VAKTI-II, können zur Herstellung von Antikörpern oder Antikörperfragmenten dienen. Diese werden in einfacher Weise durch Immunisierung geeigneter Säuger hergestellt. Durch an sich bekannte Operationen können die Antikörper auch humanisiert werden, so daß diese Antikörper ebenfalls zum therapeutischen Einsatz gelangen können. Antikörper oder Antikörperfragmente können dann zur Regulation von Erkrankungen eingesetzt werden, bei denen die Proteinase-Inhibitoren pathologisch exprimiert werden. Ebenso können zu den erfindungsgemäßen Nucleinsäuren komplementäre Antisense-Nucleinsäuren zum therapeutischen Einsatz bei Überexpression der Proteinase-Inhibitor-Genen eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in einfacher Weise durch an sich bekannte Methoden der Peptid- bzw. Nucleotidsynthese herstellbar. Einer gentechnischen Herstellung der Verbindungen steht ebenfalls nichts im Wege.

Der Fachmann erkennt, daß bei den Polypeptiden gemäß der Erfindung auch Fragmente verwendet werden können, sofern sie die inhibitorischen Eigenschaften der Serin-Proteinase-Inhibitoren beibehalten. Das Auffinden solcher Fragmente ist dem Fachmann bekannt. So erfolgt dies beispielsweise durch gezielte enzymatische Spaltung der erfindungsgemäßen Verbindungen. Es können auch in den Seitenketten modifizierte Aminosäuren eingesetzt werden. Auch N- und C-terminal modifizierte Polypeptide kommen in Betracht. Insbesondere können phosphorylierte, glycosylierte, methylierte, acetylierte oder in ähnlicher Weise modifizierte Polypeptide eingesetzt werden, sofern sie die Wirkung der Serin-Proteinase-Inhibitoren nicht relevant beeinträchtigen.

Bei den Nucleinsäuren gemäß der Erfindung kommen auch Derivate in Betracht, die je nach Codon Usage modifizierte Tripletstrukturen aufweisen. Desweiteren sind als Nucleinsäuren gemäß der Erfindung auch solche zu verstehen, die durch Nucleasen gegenüber den nativen Verbindungen weniger stark abgebaut werden, beispielsweise die entsprechenden SODN-Derivate, die in der Antisense-Technologie üblicherweise eingesetzt werden, um die Antisense-Strukturen gegenüber enzymatischen Angriffen stabiler auszugestalten.

Auch mit den Polypeptiden homologe Strukturen kommen in Betracht. Dies sind insbesondere Polypeptidstrukturen, bei denen Aminosäuren ausgetauscht sind. So können beispielsweise konservative Aminosäuresubstitutionen in hochkonservierten Regionen wie folgt berücksichtigt werden: Jede Isoleucin-, Valin- und Leucin-Aminosäure kann gegen eine andere dieser Aminosäuren ausgetauscht sein, Aspartat kann gegen Glutamat und umgekehrt ausgetauscht sein, Glutamin gegen Asparagin

- 8 -

und umgekehrt, Serin gegen Trionin und umgekehrt. Konservative Aminosäuresubstitutionen in weniger hochkonservierten Regionen können wie folgt sein: Jede der Aminosäuren Isoleucin, Valin und Leucin gegen jede andere Aminosäuren, Aspartat gegen Glutamat und umgekehrt, Glutamin gegen Asparagin und umgekehrt, Serin gegen Theonin und umgekehrt, Glycin gegen Alanin und umgekehrt, Alanin gegen Valin und umgekehrt, Methionin gegen jede der Aminosäuren Leucin, Isoleucin oder Valin, Lysin gegen Arginin und umgekehrt, eine der Aminosäuren Aspartat oder Glutamat gegen eine der Aminosäuren Arginin oder Lysin, Histidin gegen eine der Aminosäuren Arginin oder Lysin, Glutamin gegen Glutamat und umgekehrt und Asparagin gegen Aspartat und umgekehrt.

Die Wirkungsweise der erfindungsgemäßen Peptide wird durch das folgende Beispiel erläutert.

Beispiel

Messung der Proteinase Inhibition durch HF 7665

Meßansatz:

84 μ l	Meßpuffer (0,1 M HEPES, pH 7.5; 0,5 M NaCl ₂)
1 μ l	Trypsin (1 mg/ml in 1 mM HCl, 20 mM CaCl ₂)
5 μ l	L-BABNA (6 mg/ml N α -Benzoyl-L-Arginine-p-Nitro-anilide Hydrochloride)
10 μ l	Proteinase-Inhibitor (10 μ M bzw. 75 μ g/ml HF 7665 in H ₂ O).

Die Reaktion wurde durch Zugabe des chromogenen Substrates gestartet und der Substratumsatz mittels Photometer bei $\lambda = 405$ nm verfolgt. Nach ca. fünf Minuten wurden 10 μ l Proteinase-Inhibitor bzw. entsprechende Kontrollen dazugegeben und der weitere Extinktionsverlauf beobachtet.

Es konnte gezeigt werden, daß HF 7665 in einer Endkonzentration von ca. 1 μ M bzw. 7,5 μ g/ml einen inhibitorischen Effekt auf Trypsin besitzt. Kontrollversuche mit entsprechenden Mengen an BSA (7,5 μ g/ml) und Acetonitril/TFA (0,8% ACN/0,001% TFA) zeigten keine Trypsininhibierung. Weiterhin konnte kein inhibitorischer Effekt von HF 7665 auf Chymotrypsin bei einem ähnlichen Test beobachtet werden.

Figur 3 zeigt, daß sich nach Zugabe von HF 7665 der Substratumsatz durch Trypsininhibierung um ca. 30% vermindert.

A n s p r ü c h e

1. Serin-Proteinase-Inhibitor, dadurch gekennzeichnet, daß der Serin-Proteinase-Inhibitor eine Domäne mit vier Cysteinen aufweist und sich zwischen dem ersten und zweiten Cystein der Domäne eine Sequenz von 13 Aminosäuren, zwischen dem zweiten und dritten Cystein der Domäne eine Sequenz von 18 Aminosäuren und zwischen dem dritten und vierten Cystein der Domäne eine Sequenz von 2 Aminosäuren befindet.

2. Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Sequenz der Domäne zwischen dem ersten und dem zweiten Cystein ausgewählt wird aus

HEFQAFMKNGKLF,	SEYRKSRRKNGRLF,
DDFKKGERDGDFI,	SEFRDQVRNGTLI,
SAFRPFVRNGRLG,	SEYRHYVRNGRLP,
KEYEKQVRNGRLF,	DEFRRLLQNGKLF,
SQYQNQAKNGILF,	AEYREQMKNGRLS oder
NEYRKLVRNGKLA,	DEFRSQMKNGKLI.

3. Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß einem der Ansprüche 1 und/oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Sequenz zwischen dem zweiten und dem dritten Cystein der Domäne ausgewählt wird aus

PQDKKFFQSLDGIMFINK,	TRENDPIQGPDGKMHGNT,
TRENDPVLGPDGKTHGNT,	TREHNPVRGPDGKMHGNT,
TRESDPVRGPDGRMHGNT,	TRENDPIEGLDGKIHGNT,
TRENDPIRGPDGKMHGNT,	TRENDPVRGPDGKTHGNT,
TRENDPIQGPDGKVHGNT,	TRESDPVRDADGKSYNNQ oder
TRESDPVRGPDGKTHGNT.	

4. Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Sequenz

zwischen dem dritten und dem vierten Cystein der Domäne ausgewählt wird aus

AT, AL, AM, SM oder TM.

5. Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, mit einer der Formeln

R_1 -C-HEFQAFMKNGKLF-C-PQDKKFFQSLDGIMFINK-C-AT-C- R_2
 R_1 -C-DDFKKGERDGDFI-C-PDYIEAVCGTDGKTYDNR-C-AL-C- R_2
 R_1 -C-SAFRPFVRNGRLG-C-TRENDPVLGPDGKTHGNK-C-AM-C- R_2
 R_1 -C-KEYEKQVRNGRLF-C-TRESDPVRGPDGRMHGKNK-C-AL-C- R_2
 R_1 -C-SQYQNQAKNGILF-C-TRENDPIRGPDGKMHGNNL-C-SM-C- R_2
 R_1 -C-NEYRKLVRNGKLA-C-TRENDPIQGPDGKVHGNT-C-SM-C- R_2
 R_1 -C-SEYRKSRRNGRLF-C-TRENDPIQGPDGKMHGNT-C-SM-C- R_2
 R_1 -C-SEFRDQVRNGTLI-C-TREHNPVRGPDGKMHGKNK-C-AM-C- R_2
 R_1 -C-SEYRHVVRNGRLP-C-TRENDPIEGLDGKIHGNT-C-SM-C- R_2
 R_1 -C-DEFRRLLQNGKLF-C-TRENDPVRGPDGKTHGNK-C-AM-C- R_2
 R_1 -C-AEYREQMKNGRLS-C-TRESDPVRDADGKSYNNQ-C-TM-C- R_2
 R_1 -C-DEFRSQMKNGKLI-C-TRESDPVRGPDGKTHGNK-C-TM-C- R_2 ,

worin R_1 NH_2 , eine Aminosäure oder ein Peptid mit bis zu 1.000 Aminosäuren ist und R_2 $COOH$, $CONH_2$, eine Aminosäure oder ein Peptid mit bis zu 1.000 Aminosäuren ist.

6. Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß
- er zwischen dem ersten und dem vierten Cystein und/oder dem zweiten und dem dritten Cystein eine Disulfidbrücke aufweist oder
 - er zwischen dem ersten und dem fünften und/oder dem zweiten und dem vierten und/oder dem dritten und dem sechsten Cystein eine Disulfidbrücke aufweist.

7. Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein Fragment von VAKTI-1 (Seq. ID Nr. 1) oder VAKTI-2 (Seq. ID Nr. 2) handelt.
8. Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um HF 6479 (Seq. ID Nr. 3) oder HF 7665 (Seq. ID Nr. 4) handelt.
9. Nucleinsäure, kodierend für einen Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8.
10. Arzneimittel enthaltend mindestens einen Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 und/oder eine Nucleinsäure gemäß Anspruch 9 gegebenenfalls mit pharmazeutischen Trägerstoffen.
11. Arzneimittel nach Anspruch 10, enthaltend 0,01 bis 1.000 mg/kg Körpergewicht des Serin-Proteinase-Inhibitors nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 und/oder der Nucleinsäure gemäß Anspruch 9.
12. Verwendung des Serin-Proteinase-Inhibitors nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von akuten oder chronischen Cervixentzündungen, Entzündungen der Bartholinschen Drüsen und anderer vaginaler Bereiche, Tonsillitis, Pharyngitis und Laryngitis, mit exzessiver Schleimbildung verbundener akut oder chronisch entzündlicher Prozesse und sich daraus ergebender akuter Not-situationen, postoperativer Blutungen aufgrund Hyperfibrinolyse sowie zur Prophylaxe der Lungenemphysembildung bei α_1 -Proteinase-Inhibitor-mangel.
13. Verwendung der Nucleinsäuren gemäß Anspruch 9 zur Herstellung eines Arzneimittels zum Einsatz in der

Gentherapie zur Heilung und Prophylaxe von Erkrankungen gemäß Anspruch 12.

14. Antikörper oder Antikörper-Fragmente gegen Epitope der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8.
15. Poly- oder Oligonucleotide, die mit Bereichen der cDNA oder entsprechender RNA unter stringenten Bedingungen hybridisieren und gegebenenfalls die Expression codierender Bereiche der für die Verbindungen nach Ansprüchen 1 bis 8 codierenden Gene verhindern (Anti-sense Verbindungen).
16. Diagnostikum enthaltend mindestens eine der Verbindungen gemäß Anspruch 14 oder 15.
17. Arzneimittel enthaltend mindestens eine der in den Ansprüchen 14 und/oder 15 genannten Verbindungen in therapeutisch wirksamen Mengen.
18. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 14 und/oder 15 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einer zu hohen Expression der Verbindungen gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 oder zu hohen Aktivität der für die Verbindungen gemäß Ansprüchen 1 bis 8 codierenden Bereichen verbunden sind.
19. DNA kodierend für die in den Ansprüchen 1 bis 8 genannten Verbindungen und/oder RNA, die in der Transcription oder Translation der in den Ansprüchen 1 bis 8 genannten Verbindungen beteiligt ist.
20. DNA gemäß Anspruch 19 mit der Seq. ID Nr. 5 oder Seq. ID Nr. 6.

Figur 1

VAKTI-1 cDNA und Translation in Aminosäuresequenz

Frame 2

ATG CAT GGA GTG GAC CTG TAG GCG ACT TGC ATC GTC TTC AAC M K I A
 10 19 28 37 46 55
 |-----MEMC-1----->
 |-----HF6479----->
 T V S V L L P L A L C L I Q D A A S K N
 ACA GTG TCA GTG CTT CTG CCC TTG GCT CTT TGC CTC ATA CAA GAT GCT GCC AGT AAG AAT
 64 73 82 91 100 109
 -----MEMC-1-----> -----CHEF-1----->
 E D Q E M C H E F Q A F M K N G K L F C
 GAA GAT CAG GAA ATG TGC CAT GAA TTT CAG GCA TTT ATG AAA AAT GGA AAA CTG TTC TGT
 124 133 142 151 160 169
 <-----CHEF-14----->
 <-----CHEF-11-----> <-----CHEF-2----->
 P Q D K K F F Q S L D G I M F I N K C A
 CCC CAG GAT AAG AAA TTT TTT CAA AGT CTT GAT GGA ATA ATG TTC ATC AAT AAA TGT GCC
 184 193 202 211 220 229
 <-----CHEF-2-----> HF6479 <----->
 T C K M I L E K E A K S Q K R A R H L A
 ACG TGC AAA ATG ATA CTG GAA AAA GAA GCA AAA TCA CAG AAG AGG GCC AGG CAT TTA GCA
 244 253 262 271 280 289
 R A P K A T A P T E L N C D D F K K G E
 AGA GCT CCC AAG GCT ACT GCC CCA ACA GAG CTG AAT TGT GAT GAT TTT AAA AAA GGA GAA
 304 313 322 331 340 349
 R D G D F I C P D Y Y E A V C G T D G K
 AGA GAT GGG GAT TTT ATC TGT CCT GAT TAT TAT GAA GCT GTT TGT GGC ACA GAT GGG AAA
 364 373 382 391 400 409
 T Y D N R C A L C A E N A K T G S Q I G
 ACA TAT GAC AAC AGA TGT GCA CTG TGT GCT GAG AAT GCG AAA ACC GGG TCC CAA ATT GGT
 424 433 442 451 460 469
 V K S E G E C K S S N P E Q V R S I V S
 GTA AAA AGT GAA GGG GAA TGT AAG AGC AGT AAT CCA GAG CAG GTG AGG TCA ATT GTC AGC
 484 493 502 511 520 529
 L M G N T G R L T S N S K STOP
 CTG ATG GGA AAT ACT GGG AGG CTA ACT TCA AAT AGT AAG TAG GTG CTG TCC TCT TCC TTC
 544 553 562 571 580 589
 TTA GGT GGG AGC CTT GGA AGG AAT TAA TTC TTG CTT TAT GTG AAA TGG AAT ACC CAG TTA
 604 613 622 631 640 649
 CTG CCC ACT AAT ATG AAA AAG CTA ATT ATA GTC TCT GAA ACT GGA TCA GAT TAC TTT GGT
 664 673 682 691 700 709
 GGT TAA GAT CTT TCA ATC TAT TGC TGC TTT GTA T
 724 733 742 749

Figur 2

2 / 6

VAKTI-2 cDNA und Translation in Aminosäuresequenz

Frame 2

ATG	CAT	GGA	GTG	GAC	CTG	TAG	GCG	ACT	TGC	ATC	GTC	TTC	AAC	ATG	AAG	ATA	GCC	
		10			19			28			37			46			55	
T	V	S	V	L	L	P	L	A	L	C	L	I	Q	D	A	A	S	K
ACA	GTG	TCA	GTG	CTT	CTG	CCC	TTG	GCT	CTT	TGC	CTC	ATA	CAA	GAT	GCT	GCC	AGT	AAG
		64			73			82			91			100			109	
Repeat 1																		
E	D	Q	E	M	C	H	E	F	Q	A	F	M	K	N	G	K	L	F
GAA	GAT	CAG	GAA	ATG	TGC	CAT	GAA	TTT	CAG	GCA	TTT	ATG	AAA	AAT	GGA	AAA	CTG	TTC
		124			133			142			151			160			169	
P	Q	D	K	K	F	F	Q	S	L	D	G	I	M	F	I	N	K	C
CCC	CAG	GAT	AAG	AAA	TTT	TTT	CAA	AGT	CTT	GAT	GGA	ATA	ATG	TTC	ATC	AAT	AAA	TGT
		184			193			202			211			220			229	
HF 6479 <—																		
T	C	K	M	I	L	E	K	E	A	K	S	Q	I	K	R	A	R	H
ACG	TGC	AAA	ATG	ATA	CTG	GAA	AAA	GAA	GCA	AAA	TCA	CAG	AAG	AGG	GCC	AGG	CAT	TTA
		244			253			262			271			280			289	
Typische Kazal-Domäne																		
R	A	P	K	A	T	A	P	T	E	L	N	C	D	D	F	K	K	G
AGA	GCT	CCC	AAG	GCT	ACT	GCC	CCA	ACA	GAG	CTG	AAT	TGT	GAT	GAT	TTT	AAA	AAA	GGA
		304			313			322			331			340			349	
R	D	G	D	F	I	C	P	D	Y	Y	E	A	V	C	G	T	D	G
AGA	GAT	GGG	GAT	TTT	ATC	TGT	CCT	GAT	TAT	TAT	GAA	GCT	GTT	TGT	GGC	ACA	GAT	GGG
		364			373			382			391			400			409	
T	Y	D	N	R	C	A	L	C	A	E	N	A	K	T	G	S	Q	I
ACA	TAT	GAC	AAC	AGA	TGT	GCA	CTG	TGT	GCT	GAG	AAT	GCG	AAA	ACC	GGG	TCC	CAA	ATT
		424			433			442			451			460			469	
Repeat 2																		
V	K	S	E	G	E	C	K	S	S	N	P	E	Q	D	V	C	S	A
GTA	AAA	AGT	GAA	GGG	GAA	TGT	AAG	AGC	AGT	AAT	CCA	GAG	CAG	GAT	GTA	TGC	AGT	GCT
		484			493			502			511			520			529	
R	P	F	V	R	N	G	R	L	G	C	T	R	E	N	D	P	V	L
CGG	CCC	TTT	GTT	AGA	AAT	GGA	AGA	CTT	GGA	TGC	ACA	AGG	GAA	AAT	GAT	CCT	GTT	CTT
		544			553			562			571			580			589	
P	D	G	K	T	H	G	N	K	C	A	M	C	A	E	L	F	L	K
CCT	GAT	GGG	AAG	ACG	CAT	GGC	AAT	AAG	TGT	GCA	ATG	TGT	GCT	GAG	CTG	TTT	TTA	AAA
		604			613			622			631			640			649	
A	E	N	A	K	R	E	G	E	T	R	I	R	R	N	A	E	K	D
GCT	GAA	AAT	GCC	AAG	CGA	GAG	GGT	GAA	ACT	AGA	ATT	CGA	CGA	AAT	GCT	GAA	AAG	GAT
		664			673			682			691			700			709	
Repeat 3																		
C	K	E	Y	E	K	Q	V	R	N	G	R	L	F	C	T	R	E	S
TGC	AAG	GAA	TAT	GAA	AAA	CAA	GTG	AGA	AAT	GGA	AGG	CTT	TTT	TGT	ACA	CGG	GAG	AGT
		724			733			742			751			760			769	
P	V	R	G	P	D	G	R	M	H	G	N	K	C	A	L	C	A	E
CCA	GTC	CGT	GGC	CCT	GAC	GGC	AGG	ATG	CAT	GGC	AAC	AAA	TGT	GCC	CTG	TGT	GCT	GAA
		784			793			802			811			820			829	
F	K	R	R	F	S	E	E	N	S	K	T	D	Q	N	L	G	K	A
TTC	AAG	CGG	CGT	TTT	TCA	GAG	GAA	AAC	AGT	AAA	ACA	GAT	CAA	AAT	TTG	GGA	AAA	GCT
		844			853			862			871			880			889	

3 / 6

Repeat 4

E K T K V K R E I V K L C S Q Y Q N Q A
 GAA AAA ACT AAA GTT AAA AGA GAA ATT GTG AAA CTC TGC AGT CAA TAT CAA AAT CAG GCA
 904 913 922 931 940 949

 K N G I L F C T R E N D P I R G P D G K
 AAG AAT GGA ATA CTT TTC TGT ACC AGA GAA AAT GAC CCT ATT CGT GGT CCA GAT GGG AAA
 964 973 982 991 1000 1009

 M H G N L C S M C Q V Y F Q A E N E E K
 ATG CAT GGC AAC TTG TGT TCC ATG TGT CAA GTC TAC TTC CAA GCA GAA AAT GAA GAA AAG
 1024 1033 1042 1051 1060 1069

|—> HF 7665

K K A E A R A R N K R E S G K A T S Y A
 AAA AAG GCT GAA GCA CGA GCT AGA AAC AAA AGA GAA TCT GGA AAA GCA ACC TCA TAT GCA
 1084 1093 1102 1111 1120 1129

Repeat 5

* #
 E L C N E Y R K L V R N G K L A C T R E
 GAG CTT TGC AAT GAA TAT CGA AAG CTT GTG AGG AAC GGA AAA CTT GCT TGC ACC AGA GAG
 1144 1153 1162 1171 1180 1189

*
 N D P I Q G P D G K V H G N T C S M C E
 AAC GAT CCT ATT CAG GGC CCA GAT GGG AAA GTG CAC GGC AAC ACC TGC TCC ATG TGT GAG
 1204 1213 1222 1231 1240 1249

HF 7665 <—|

V F F Q A E E E E K K K K E G E S R N K
 GTT TTT TTC CAA GCA GAA GAA GAA AAG AAA AAG AAG GAA GGC GAA TCA AGA AAC AAA
 1264 1273 1282 1291 1300 1309

Repeat 6

*
 R Q S K S T A S F E E L C S E Y R K S R
 AGA CAA TCT AAG AGT ACA GCT TCC TTT GAG GAG TTG TGT AGT GAA TAC CGC AAA TCC AGG
 1324 1333 1342 1351 1360 1369

 K N G R L F C T R E N D P I Q G P D G K
 AAA AAC GGA CGG CTT TTT TGC ACC AGA GAG AAT GAC CCC ATC CAG GGC CCA GAT GGG AAA
 1384 1393 1402 1411 1420 1429

*
 M H G N T C S M C E A F F Q Q E E R A R
 ATG CAT GGC AAC ACC TGC TCC ATG TGT GAG GCC TTC TTT CAA CAA GAA GAA AGA GCA AGA
 1444 1453 1462 1471 1480 1489

Repeat 7

*
 A K A K R E A A K E I C S E F R D Q V R
 GCA AAG GCT AAA AGA GAA GCT GCA AAG GAA ATC TGC AGT GAA TTT CGG GAC CAA GTG AGG
 1504 1513 1522 1531 1540 1549

 N G T L I C T R E H N P V R G P D G K M
 AAT GGA ACA CTT ATA TGC ACC AGG GAG CAT AAT CCT GTC CGT GGA CCA GAT GGC AAA ATG
 1564 1573 1582 1591 1600 1609

*
 H G N K C A M C A S V F K L E E E E K K
 CAT GGA AAC AAG TGT GCC ATG TGT GCC AGT GTG TTC AAA CTT GAA GAA GAA GAG AAG AAA
 1624 1633 1642 1651 1660 1669

N D K E E K G K V E A E K V K R E A V Q
 AAT GAT AAA GAA GAA AAA GGG AAA GTT GAG GCT GAA AAA GTT AAG AGA GAA GCA GTT CAG
 1684 1693 1702 1711 1720 1729

Repeat 8

* #
 E L C S E Y R H Y V R N G R L P C T R E
 GAG CTG TGC AGT GAA TAT CGT CAT TAT GTG AGG AAT GGA CGA CTC CCC TGT ACC AGA GAG
 1744 1753 1762 1771 1780 1789

4 / 6

 N D P I E G L D G K I H G N T C S M C E
 AAT GAT CCT ATT GAG GGT CTA GAT GGG AAA ATC CAC GGC AAC ACC TGC TCC ATG TGT GAA
 1804 1813 1822 1831 1840 1849

A F F Q Q E A K E K E R A E P R A K V K
 GCC TTC TTC CAG CAA GAA GCA AAA GAA AAA GAA AGA GCT GAA CCC AGA GCA AAA GTC AAA
 1864 1873 1882 1891 1900 1909

Repeat 9

*
 R E A E K E T C D E F R R L L Q N G K L
 AGA GAA GCT GAA AAG GAG ACA TGC GAT GAA TTT CGG AGA CTT TTG CAA AAT GGA AAA CTT
 1924 1933 1942 1951 1960 1969

 F C T R E N D P V R G P D G K T H G N K
 TTC TGC ACA AGA GAA AAT GAT CCT GTG CGT GGC CCA GAT GGC AAG ACC CAT GGC AAC AAG
 1984 1993 2002 2011 2020 2029

 C A M C K A V F Q K E N E E R K R K E E
 TGT GCC ATG TGT AAG GCA GTC TTC CAG AAA GAA AAT GAG GAA AGA AAG AGG AAA GAA GAG
 2044 2053 2062 2071 2080 2089

E D Q R N A A G H G S S G G G G G N T Q
 GAA GAT CAG AGA AAT GCT GCA GGA CAT GGT TCC AGT GGT GGT GGA GGA GGA AAC ACT CAG
 2104 2113 2122 2131 2140 2149

Repeat 10

*
 D E C A E Y R E Q M K N G R L S C T R E
 GAC GAA TGT GCT GAG TAT CGG GAA CAA ATG AAA AAT GGA AGA CTC AGC TGT ACT CGG GAG
 2164 2173 2182 2191 2200 2209

 S D P V R D A D G K S Y N N Q C T M C K
 AGT GAT CCT GTA CGT GAT GCT GAT GGC AAA TCG TAC AAC AAT CAG TGT ACC ATG TGT AAA
 2224 2233 2242 2251 2260 2269

A K L E R E A E R K N E Y S R S R S N G
 GCA AAA TTG GAA AGA GAA GCA GAG AGA AAA AAT GAG TAT TCT CGC TCC AGA TCA AAT GGG
 2284 2293 2302 2311 2320 2329

Repeat 11

*
 T G S E S G K D T C D E F R S Q M K N G
 ACT GGA TCA GAA TCA GGG AAG GAT ACA TGT GAT GAG TTT AGA AGC CAA ATG AAA AAT GGA
 2344 2353 2362 2371 2380 2389

 K L I C T R E S D P V R G P D G K T H G
 AAA CTT ATC TGC ACT CGA GAA AGT GAC CCT GTC CGG GGT CCA GAT GGC AAG ACA CAT GGT
 2404 2413 2422 2431 2440 2449

 N K C T M C K E K L E R E A A E K K R K
 AAT AAG TGT ACT ATG TGT AAG GAA AAA CTG GAA AGG GAA GCA GCT GAA AAA AAA AGA AAG
 2464 2473 2482 2491 2500 2509

R M K T G A I Q E K G A I Q E K G A M T
 AGG ATG AAG ACA GGA GCA ATA CAG GAG AAA GGA GCA ATA CAG GAG AAA GGA GCA ATG ACA
 2524 2533 2542 2551 2560 2569

F R I C V V N F E A C R E M E S L S A P
 AAG AGG ATC TGT GTC GTG AAT TTC GAA GCA TGC AGA GAA ATG GAA AGC TTA TCT GCA CCA
 2584 2593 2602 2611 2620 2629

5 / 6

E K I T L F E A H M A R C T S I N V L C
 GAG AAA ATA ACC CTG TTC GAG GCC CAT ATG GCA AGA TGC ACA TCA ATA AAT GTG CTA TGT
 2644 2653 2662 2671 2680 2689

V R A S L I E K L M K E K R K M K R N Q
 GTC AGA GCA TCT TTG ATC GAG AAG CTA ATG AAA GAA AAA AGA AAG ATG AAG AGA AAT CAA
 2704 2713 2722 2731 2740 2749

V A S P Q I M Q R M S A V N F E T I STOP
 GTA GCA AGC CCT CAA ATA ATG CAA AGG ATG AGT GCA GTG AAT TTC GAA ACT ATA TAA GGA
 2764 2773 2782 2791 2800 2809

ACA ATG AAC TCA TCT GCC CTA GAG AGA ATG ACC CAG TGC ACG GTG CTG ATG GAA AGT TCT
 2824 2833 2842 2851 2860 2869

ATA CAA ACA AGT GCT ACA TGT GCA GAG CTG TCT TTC TAA CAG AAG CTT TGG AAA GGG CAA
 2884 2893 2902 2911 2920 2929

AGC TTC AAG AAA AAC CAT CCC ATG TTA GAG CTT CTC AAG AGG AAG ACA GCC CAG ACT CTT
 2944 2953 2962 2971 2980 2989

TCA GTT CTC TGG ATT CTG AGA TGT GCA AAG ACT ACC GAG TAT TGC CCA GGA TAG GCT ATC
 3004 3013 3022 3031 3040 3049

TTT GTC CAA AGG ATT TAA AGC CTG TCT GTG GTG ACG ATG GCC AAA CCT ACA ACA ATC CTT
 3064 3073 3082 3091 3100 3109

GCA TGC TCT GTC ATG AAA ACC TGA TAC GCC AAA CAA ATA CAC ACA TCC GCA GTA CAG GGA
 3124 3133 3142 3151 3160 3169

AGT GTG AGG AGA GCA GCA CCC CAG GAA CCA CCG CAG CCA GCA TGC CCC CGT TTG ACG AAT
 3184 3193 3202 3211 3220 3229

GAC AGG AAG ATT GTT GAA AGC CAT GAG GGA AAA AAT AAA CCC CAG TTT TGA ATC ACC TAC
 3244 3253 3262 3271 3280 3289

CTT CAC CAT CTG TAT ATA CAA AGA ATT TTT CGG AGC TTG TTT TAT TTG CTA TAG AAA ACA
 3304 3313 3322 3331 3340 3349

ATA CAG AGC TTT TGG GAA TGG AAT CAC TGA TTT TCA GTC TTT TCC ATT TCT TTC CTC CTA
 3364 3373 3382 3391 3400 3409

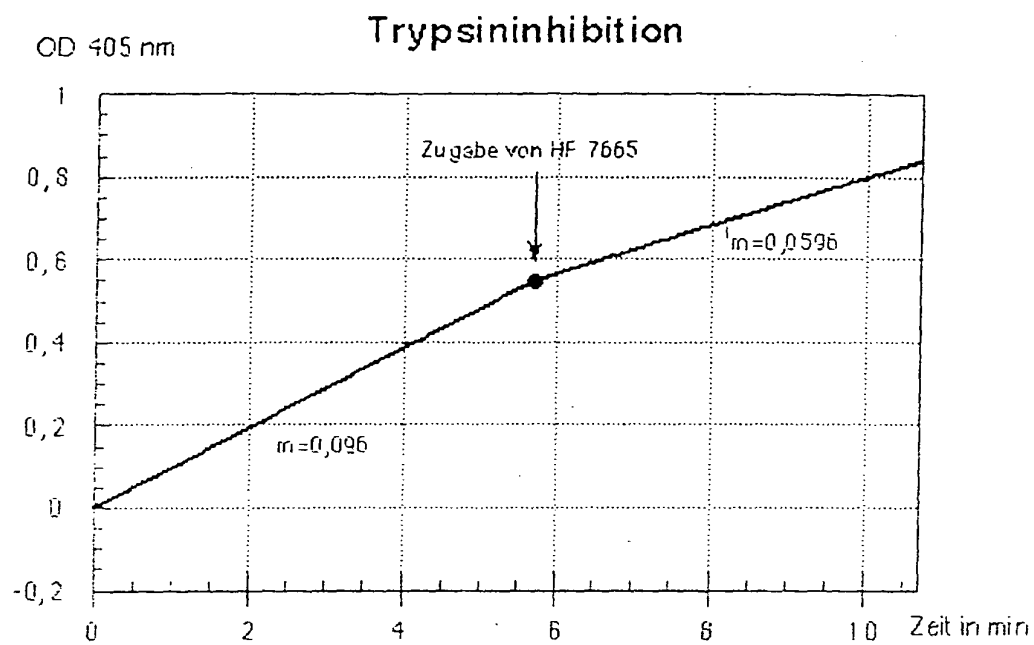
GAA TCT GTG ATC TGA GGG TAT AAA GAC ATT TCC ACC AAG TTT GAG CCC TCA AAA TGT CCT
 3424 3433 3442 3451 3460 3469

Polyadenylierungssignal

GAT TAC AAT GCT GTC TGT CCA ACT GCC TGT TCA ATA AAA GTA AAC TCA GCA GAA AAA....
 3484 3493 3502 3511 3520 3529

Poly(A)-Tail

Figur 3



SEQUENZPROTOKOLL

(1) ALLGEMEINE ANGABEN:

(i) ANMELDER:

- (A) NAME: Prof. Dr. Wolf-Georg Forssmann
- (B) STRASSE: Feodor-Lynen-Str. 31
- (C) ORT: Hannover
- (E) LAND: Deutschland
- (F) POSTLEITZAHL: 30625

(ii) BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG: Serin-Proteinase-Inhibitoren

(iii) ANZAHL DER SEQUENZEN: 34

(iv) COMPUTER-LESBARE FASSUNG:

- (A) DATENTRÄGER: Floppy disk
- (B) COMPUTER: IBM PC compatible
- (C) BETRIEBSSYSTEM: PC-DOS/MS-DOS
- (D) SOFTWARE: PatentIn Release #1.0, Version #1.30 (EPA)

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 1:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 177 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 1:

```

Met Lys Ile Ala Thr Val Ser Val Leu Leu Pro Leu Ala Leu Cys Leu
 1               5               10               15

Ile Gln Asp Ala Ala Ser Lys Asn Glu Asp Gln Glu Met Cys His Glu
                20               25               30

Phe Gln Ala Phe Met Lys Asn Gly Lys Leu Phe Cys Pro Gln Asp Lys
 35               40               45

Lys Phe Phe Gln Ser Leu Asp Gly Ile Met Phe Ile Asn Lys Cys Ala
 50               55               60

Thr Cys Lys Met Ile Leu Glu Lys Glu Ala Lys Ser Gln Lys Arg Ala
 65               70               75               80

Arg His Leu Ala Arg Ala Pro Lys Ala Thr Ala Pro Thr Glu Leu Asn
                85               90               95

Cys Asp Asp Phe Lys Lys Gly Glu Arg Asp Gly Asp Phe Ile Cys Pro
 100            105            110

Asp Tyr Tyr Glu Ala Val Cys Gly Thr Asp Gly Lys Thr Tyr Asp Asn
 115            120            125

Arg Cys Ala Leu Cys Ala Glu Asn Ala Lys Thr Gly Ser Gln Ile Gly
 130            135            140

Val Lys Ser Glu Gly Glu Cys Lys Ser Ser Asn Pro Glu Gln Val Arg
 145            150            155            160

```

Ser Ile Val Ser Leu Met Gly Asn Thr Gly Arg Leu Thr Ser Asn Ser
 165 170 175

Lys

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 2:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 922 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 2:

Met Lys Ile Ala Thr Val Ser Val Leu Leu Pro Leu Ala Leu Cys Leu
 1 5 10 15
 Ile Gln Asp Ala Ala Ser Lys Asn Glu Asp Gln Glu Met Cys His Glu
 20 25 30
 Phe Gln Ala Phe Met Lys Asn Gly Lys Leu Phe Cys Pro Gln Asp Lys
 35 40 45
 Lys Phe Phe Gln Ser Leu Asp Gly Ile Met Phe Ile Asn Lys Cys Ala
 50 55 60
 Thr Cys Lys Met Ile Leu Glu Lys Glu Ala Lys Ser Gln Lys Arg Ala
 65 70 75 80
 Arg His Leu Ala Arg Ala Pro Lys Ala Thr Ala Pro Thr Glu Leu Asn
 85 90 95
 Cys Asp Asp Phe Lys Lys Gly Glu Arg Asp Gly Asp Phe Ile Cys Pro
 100 105 110
 Asp Tyr Tyr Glu Ala Val Cys Gly Thr Asp Gly Lys Thr Tyr Asp Asn
 115 120 125
 Arg Cys Ala Leu Cys Ala Glu Asn Ala Lys Thr Gly Ser Gln Ile Gly
 130 135 140
 Val Lys Ser Glu Gly Glu Cys Lys Ser Ser Asn Pro Glu Gln Asp Val
 145 150 155 160
 Cys Ser Ala Phe Arg Pro Phe Val Arg Asn Gly Arg Leu Gly Cys Thr
 165 170 175
 Arg Glu Asn Asp Pro Val Leu Gly Pro Asp Gly Lys Thr His Gly Asn
 180 185 190
 Lys Cys Ala Met Cys Ala Glu Leu Phe Leu Lys Glu Ala Glu Asn Ala
 195 200 205
 Lys Arg Glu Gly Glu Thr Arg Ile Arg Arg Asn Ala Glu Lys Asp Phe
 210 215 220
 Cys Lys Glu Tyr Glu Lys Gln Val Arg Asn Gly Arg Leu Phe Cys Thr
 225 230 235 240

Arg Glu Ser Asp Pro Val Arg Gly Pro Asp Gly Arg Met His Gly Asn
 245 250 255
 Lys Cys Ala Leu Cys Ala Glu Ile Phe Lys Arg Arg Phe Ser Glu Glu
 260 265 270
 Asn Ser Lys Thr Asp Gln Asn Leu Gly Lys Ala Glu Glu Lys Thr Lys
 275 280 285
 Val Lys Arg Glu Ile Val Lys Leu Cys Ser Gln Tyr Gln Asn Gln Ala
 290 295 300
 Lys Asn Gly Ile Leu Phe Cys Thr Arg Glu Asn Asp Pro Ile Arg Gly
 305 310 315 320
 Pro Asp Gly Lys Met His Gly Asn Leu Cys Ser Met Cys Gln Val Tyr
 325 330 335
 Phe Gln Ala Glu Asn Glu Glu Lys Lys Lys Ala Glu Ala Arg Ala Arg
 340 345 350
 Asn Lys Arg Glu Ser Gly Lys Ala Thr Ser Tyr Ala Glu Leu Cys Asn
 355 360 365
 Glu Tyr Arg Lys Leu Val Arg Asn Gly Lys Leu Ala Cys Thr Arg Glu
 370 375 380
 Asn Asp Pro Ile Gln Gly Pro Asp Gly Lys Val His Gly Asn Thr Cys
 385 390 395 400
 Ser Met Cys Glu Val Phe Phe Gln Ala Glu Glu Glu Glu Lys Lys Lys
 405 410 415
 Lys Glu Gly Glu Ser Arg Asn Lys Arg Gln Ser Lys Ser Thr Ala Ser
 420 425 430
 Phe Glu Glu Leu Cys Ser Glu Tyr Arg Lys Ser Arg Lys Asn Gly Arg
 435 440 445
 Leu Phe Cys Thr Arg Glu Asn Asp Pro Ile Gln Gly Pro Asp Gly Lys
 450 455 460
 Met His Gly Asn Thr Cys Ser Met Cys Glu Ala Phe Phe Gln Gln Glu
 465 470 475 480
 Glu Arg Ala Arg Ala Lys Ala Lys Arg Glu Ala Ala Lys Glu Ile Cys
 485 490 495
 Ser Glu Phe Arg Asp Gln Val Arg Asn Gly Thr Leu Ile Cys Thr Arg
 500 505 510
 Glu His Asn Pro Val Arg Gly Pro Asp Gly Lys Met His Gly Asn Lys
 515 520 525
 Cys Ala Met Cys Ala Ser Val Phe Lys Leu Glu Glu Glu Glu Lys Lys
 530 535 540
 Asn Asp Lys Glu Glu Lys Gly Lys Val Glu Ala Glu Lys Val Lys Arg
 545 550 555 560
 Glu Ala Val Gln Glu Leu Cys Ser Glu Tyr Arg His Tyr Val Arg Asn
 565 570 575
 Gly Arg Leu Pro Cys Thr Arg Glu Asn Asp Pro Ile Glu Gly Leu Asp
 580 585 590

Gly Lys Ile His Gly Asn Thr Cys Ser Met Cys Glu Ala Phe Phe Gln
 595 600 605
 Gln Glu Ala Lys Glu Lys Glu Arg Ala Glu Pro Arg Ala Lys Val Lys
 610 615 620
 Arg Glu Ala Glu Lys Glu Thr Cys Asp Glu Phe Arg Arg Leu Leu Gln
 625 630 635 640
 Asn Gly Lys Leu Phe Cys Thr Arg Glu Asn Asp Pro Val Arg Gly Pro
 645 650 655
 Asp Gly Lys Thr His Gly Asn Lys Cys Ala Met Cys Lys Ala Val Phe
 660 665 670
 Gln Lys Glu Asn Glu Glu Arg Lys Arg Lys Glu Glu Glu Asp Gln Arg
 675 680 685
 Asn Ala Ala Gly His Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Asn Thr Gln
 690 695 700
 Asp Glu Cys Ala Glu Tyr Arg Glu Gln Met Lys Asn Gly Arg Leu Ser
 705 710 715 720
 Cys Thr Arg Glu Ser Asp Pro Val Arg Asp Ala Asp Gly Lys Ser Tyr
 725 730 735
 Asn Asn Gln Cys Thr Met Cys Lys Ala Lys Leu Glu Arg Glu Ala Glu
 740 745 750
 Arg Lys Asn Glu Tyr Ser Arg Ser Arg Ser Asn Gly Thr Gly Ser Glu
 755 760 765
 Ser Gly Lys Asp Thr Cys Asp Glu Phe Arg Ser Gln Met Lys Asn Gly
 770 775 780
 Lys Leu Ile Cys Thr Arg Glu Ser Asp Pro Val Arg Gly Pro Asp Gly
 785 790 795 800
 Lys Thr His Gly Asn Lys Cys Thr Met Cys Lys Glu Lys Leu Glu Arg
 805 810 815
 Glu Ala Ala Glu Lys Lys Arg Lys Arg Met Lys Thr Gly Ala Ile Gln
 820 825 830
 Glu Lys Gly Ala Ile Gln Glu Lys Gly Ala Met Thr Lys Arg Ile Cys
 835 840 845
 Val Val Asn Phe Glu Ala Cys Arg Glu Met Glu Ser Leu Ser Ala Pro
 850 855 860
 Glu Lys Ile Thr Leu Phe Glu Ala His Met Ala Arg Cys Thr Ser Ile
 865 870 875 880
 Asn Val Leu Cys Val Arg Ala Ser Leu Ile Glu Lys Leu Met Lys Glu
 885 890 895
 Lys Arg Lys Met Lys Arg Asn Gln Val Ala Ser Pro Gln Ile Met Gln
 900 905 910
 Arg Met Ser Ala Val Asn Phe Glu Thr Ile
 915 920

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 3:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 55 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 3:

```

Lys Asn Glu Asp Gln Glu Met Cys His Glu Phe Gln Ala Phe Met Lys
1          5          10          15
Asn Gly Lys Leu Phe Cys Pro Gln Asp Lys Lys Phe Phe Gln Ser Leu
          20          25          30
Asp Gly Ile Met Phe Ile Asn Lys Cys Ala Thr Cys Lys Met Ile Leu
          35          40          45
Glu Lys Glu Ala Lys Ser Gln
          50          55

```

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 4:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 68 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 4:

```

Glu Ser Gly Lys Ala Thr Ser Tyr Ala Glu Leu Cys Asn Glu Tyr Arg
1          5          10          15
Lys Leu Val Arg Asn Gly Lys Leu Ala Cys Thr Arg Glu Asn Asp Pro
          20          25          30
Ile Gln Gly Pro Asp Gly Lys Val His Gly Asn Thr Cys Ser Met Cys
          35          40          45
Glu Val Phe Phe Gln Ala Glu Glu Glu Glu Lys Lys Lys Lys Glu Gly
          50          55          60
Glu Ser Arg Asn
          65

```

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 5:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 748 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: cDNA

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 5:

ATGCATGGAG TGGACCTGTA GGCGACTTGC ATCGTCTTCA ACATGAAGAT AGCCACAGTG	60
TCAGTGCTTC TGCCCTTGGC TCTTTGCCTC ATACAAGATG CTGCCAGTAA GAATGAAGAT	120
CAGGAAATGT GCCATGAATT TCAGGCATTT ATGAAAAATG GAAAACTGTT CTGTCCCCAG	180
GATAAGAAAT TTTTTCAAAG TCTTGATGGA ATAATGTTCA TCAATAAATG TGCCACGTGC	240
AAAATGATAC TGGAAAAAGA AGCAAAATCA CAGAAGAGGG CCAGGCATTT AGCAAGAGCT	300
CCCAAGGCTA CTGCCCCAAC AGAGCTGAAT TGTGATGATT TTAAAAAAGG AGAAAGAGAT	360
GGGGATTTTA TCTGTCCTGA TTATTATGAA GCTGTTTGTG GCACAGATGG GAAAACATAT	420
GACAACAGAT GTGCACTGTG TGCTGAGAAT GCGAAAACCG GGTCCCAAAT TGGTGTAATA	480
AGTGAAGGGG AATGTAAGAG CAGTAATCCA GAGCAGGTGA GGTCAATTGT CAGCCTGATG	540
GGAAATACTG GGAGGCTAAC TTCAAATAGT AAGTAGGTGC TGTCTCTTTC CTTCTTAGGT	600
GGGAGCCTTG GAAGGAATTA ATTCTTGCTT TATGTGAAAT GGAATACCCA GTTACTGCCC	660
ACTAATATGA AAAAGCTAAT TATAGTCTCT GAAACTGGAT CAGATTACTT TGGTGGTTAA	720
GATCTTTCAA TCTATTGCTG CTTTGTAT	748

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 6:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 3531 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: cDNA

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 6:

ATGCATGGAG TGGACCTGTA GGCGACTTGC ATCGTCTTCA ACATGAAGAT AGCCACAGTG	60
TCAGTGCTTC TGCCCTTGGC TCTTTGCCTC ATACAAGATG CTGCCAGTAA GAATGAAGAT	120
CAGGAAATGT GCCATGAATT TCAGGCATTT ATGAAAAATG GAAAACTGTT CTGTCCCCAG	180
GATAAGAAAT TTTTTCAAAG TCTTGATGGA ATAATGTTCA TCAATAAATG TGCCACGTGC	240
AAAATGATAC TGGAAAAAGA AGCAAAATCA CAGAAGAGGG CCAGGCATTT AGCAAGAGCT	300
CCCAAGGCTA CTGCCCCAAC AGAGCTGAAT TGTGATGATT TTAAAAAAGG AGAAAGAGAT	360
GGGGATTTTA TCTGTCCTGA TTATTATGAA GCTGTTTGTG GCACAGATGG GAAAACATAT	420
GACAACAGAT GTGCACTGTG TGCTGAGAAT GCGAAAACCG GGTCCCAAAT TGGTGTAATA	480
AGTGAAGGGG AATGTAAGAG CAGTAATCCA GAGCAGGATG TATGCAGTGC TTTTCGGCCC	540
TTTGTTAGAA ATGGAAGACT TGGATGCACA AGGGAAATG ATCCTGTTCT TGGTCTGAT	600
GGGAAGACGC ATGGCAATAA GTGTGCAATG TGTGCTGAGC TGTTTTTAAA AGAAGCTGAA	660

AATGCCAAGC	GAGAGGGTGA	AACTAGAATT	CGACGAAATG	CTGAAAAGGA	TTTTTGCAAG	720
GAATATGAAA	AACAAGTGAG	AAATGGAAGG	CTTTTTTGTA	CACGGGAGAG	TGATCCAGTC	780
CGTGGCCCTG	ACGGCAGGAT	GCATGGCAAC	AAATGTGCCC	TGTGTGCTGA	AATTTTCAAG	840
CGGCGTTTTT	CAGAGGAAAA	CAGTAAAACA	GATCAAAATT	TGGGAAAAGC	TGAAGAAAAA	900
ACTAAAGTTA	AAAGAGAAAT	TGTGAAACTC	TGCAGTCAAT	ATCAAAATCA	GGCAAAGAAT	960
GGAATACTTT	TCTGTACCAG	AGAAAATGAC	CCTATTCGTG	GTCCAGATGG	GAAAATGCAT	1020
GGCAACTTGT	GTTCCATGTG	TCAAGTCTAC	TTCCAAGCAG	AAAATGAAGA	AAAGAAAAAG	1080
GCTGAAGCAC	GAGCTAGAAA	CAAAGAGAA	TCTGGAAAAG	CAACCTCATA	TGCAGAGCTT	1140
TGCAATGAAT	ATCGAAAGCT	TGTGAGGAAC	GGAAAACCTG	CTTGCACCAG	AGAGAACGAT	1200
CCTATTCAGG	GCCCAGATGG	GAAAGTGCAC	GGCAACACCT	GCTCCATGTG	TGAGGTTTTT	1260
TTCCAAGCAG	AAGAAGAAGA	AAAGAAAAAG	AAGGAAGGCG	AATCAAGAAA	CAAAAGACAA	1320
TCTAAGAGTA	CAGCTTCCTT	TGAGGAGTTG	TGTAGTGAAT	ACCGCAAATC	CAGGAAAAAC	1380
GGACGGCTTT	TTTGCAACCAG	AGAGAATGAC	CCCATCCAGG	GCCCAGATGG	GAAAATGCAT	1440
GGCAACACCT	GCTCCATGTG	TGAGGCCTTC	TTTCAACAAG	AAGAAAGAGC	AAGAGCAAAG	1500
GCTAAAAGAG	AAGCTGCAAA	GGAAATCTGC	AGTGAATTTT	GGGACCAAGT	GAGGAATGGA	1560
ACACTTATAT	GCACCAGGGA	GCATAATCCT	GTCCGTGGAC	CAGATGGCAA	AATGCATGGA	1620
AACAAGTGTG	CCATGTGTGC	CAGTGTGTTC	AACTTGAAG	AAGAAGAGAA	GAAAAATGAT	1680
AAAGAAGAAA	AAGGGAAAGT	TGAGGCTGAA	AAAGTTAAGA	GAGAAGCAGT	TCAGGAGCTG	1740
TGCAGTGAAT	ATCGTCATTA	TGTGAGGAAT	GGACGACTCC	CCTGTACCAG	AGAGAATGAT	1800
CCTATTGAGG	GTCTAGATGG	GAAAATCCAC	GGCAACACCT	GCTCCATGTG	TGAAGCCTTC	1860
TTCCAGCAAG	AAGCAAAAGA	AAAAGAAAAGA	GCTGAACCCA	GAGCAAAAGT	CAAAAGAGAA	1920
GCTGAAAAGG	AGACATGCGA	TGAATTTTCG	AGACTTTTGC	AAAATGGAAA	ACTTTTCTGC	1980
ACAAGAGAAA	ATGATCCTGT	GCGTGGCCCA	GATGGCAAGA	CCCATGGCAA	CAAGTGTGCC	2040
ATGTGTAAGG	CAGTCTTCCA	GAAAGAAAAT	GAGGAAAGAA	AGAGGAAAGA	AGAGGAAGAT	2100
CAGAGAAATG	CTGCAGGACA	TGGTTCCAGT	GGTGGTGGAG	GAGGAAACAC	TCAGGACGAA	2160
TGTGCTGAGT	ATCGGGAACA	AATGAAAAAT	GGAAGACTCA	GCTGTACTCG	GGAGAGTGAT	2220
CCTGTACGTG	ATGCTGATGG	CAAATCGTAC	AACAA'TCAGT	GTACCATGTG	TAAAGCAAAA	2280
TTGGAAAGAG	AAGCAGAGAG	AAAAAATGAG	TATTCTCGCT	CCAGATCAAA	TGGGACTGGA	2340
TCAGAATCAG	GGAAGGATAC	ATGTGATGAG	TTTAGAAGCC	AAATGAAAAA	TGGAAAAC'TT	2400
ATCTGCACTC	GAGAAAGTGA	CCCTGTCCGG	GCTCCAGATG	GCAAGACACA	TG'GTAATAAG	2460
TGTACTATGT	GTAAGGAAAA	ACTGGAAAGG	GAAGCAGCTG	AAAAAAAAAG	AAAGAGGATG	2520
AAGACAGGAG	CAATACAGGA	GAAAGGAGCA	ATACAGGAGA	AAGGAGCAAT	GACAAAGAGG	2580
ATCTGTGTCG	TGAATTTTGA	AGCATGCAGA	GAAATGGAAA	GCTTATCTGC	ACCAGAGAAA	2640
ATAACCCTGT	TCGAGGCCCA	TATGGCAAGA	TGCACATCAA	TAAATGTGCT	ATGTGTCAGA	2700

GCATCTTTGA TCGAGAAGCT AATGAAAGAA AAAAGAAAGA TGAAGAGAAA TCAAGTAGCA 2760
 AGCCCTCAAA TAATGCAAAG GATGAGTGCA GTGAATTTTCG AAACATATATA AGGAACAATG 2820
 AACTCATCTG CCCTAGAGAG AATGACCCAG TGCACGGTGC TGATGGAAAG TTCTATACAA 2880
 ACAAGTGCTA CATGTGCAGA GCTGTCTTTC TAACAGAAGC TTTGGAAAGG GCAAAGCTTC 2940
 AAGAAAAACC ATCCCATGTT AGAGCTTCTC AAGAGGAAGA CAGCCCAGAC TCTTTCAGTT 3000
 CTCTGGATTC TGAGATGTGC AAAGACTACC GAGTATTGCC CAGGATAGGC TATCTTTGTC 3060
 CAAAGGATTT AAAGCCTGTC TGTGGTGACG ATGGCCAAAC CTACAACAAT CCTTGCATGC 3120
 TCTGTCATGA AAACCTGATA CGCCAAACAA ATACACACAT CCGCAGTACA GGGAAGTGTG 3180
 AGGAGAGCAG CACCCCAGGA ACCACCGCAG CCAGCATGCC CCCGTTTGAC GAATGACAGG 3240
 AAGATTGTTG AAAGCCATGA GGGAAAAAAT AAACCCAGT TTTGAATCAC CTACCTTCAC 3300
 CATCTGTATA TACAAAGAAT TTTTCGGAGC TTGTTTTATT TGCTATAGAA AACAATACAG 3360
 AGCTTTTGGG AATGGAATCA CTGATTTTCA GTCTTTTCCA TTTCTTTCCT CCTAGAATCT 3420
 GTGATCTGAG GGTATAAAGA CATTTCACC AAGTTTGAGC CCTCAAAATG TCCTGATTAC 3480
 AATGCTGTCT GTCCAACCTGC CTGTTCAATA AAAGTAACT CAGCAGAAAA A 3531

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 7:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 (A) LÄNGE: 13 Aminosäuren
 (B) ART: Aminosäure
 (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 7:

His Glu Phe Gln Ala Phe Met Lys Asn Gly Lys Leu Phe
 1 5 10

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 8:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 (A) LÄNGE: 13 Aminosäuren
 (B) ART: Aminosäure
 (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 8:

Ser Glu Tyr Arg Lys Ser Arg Lys Asn Gly Arg Leu Phe
 1 5 10

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 9:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 13 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 9:

Asp Asp Phe Lys Lys Gly Glu Arg Asp Gly Asp Phe Ile
1 5 10

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 10:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 13 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 10:

Ser Glu Phe Arg Asp Gln Val Arg Asn Gly Thr Leu Ile
1 5 10

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 11:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 13 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 11:

Ser Ala Phe Arg Pro Phe Val Arg Asn Gly Arg Leu Gly
1 5 10

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 12:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 13 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 12:

Ser Glu Tyr Arg His Tyr Val Arg Asn Gly Arg Leu Pro
1 5 10

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 13:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 13 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 13:

Lys Glu Tyr Glu Lys Gln Val Arg Asn Gly Arg Leu Phe
1 5 10

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 14:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 13 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 14:

Asp Glu Phe Arg Arg Leu Leu Gln Asn Gly Lys Leu Phe
1 5 10

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 15:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 13 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 15:

Ser Gln Tyr Gln Asn Gln Ala Lys Asn Gly Ile Leu Phe
1 5 10

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 16:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 13 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 16:

Ala Glu Tyr Arg Glu Gln Met Lys Asn Gly Arg Leu Ser
1 5 10

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 17:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 13 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 17:

Asn Glu Tyr Arg Lys Leu Val Arg Asn Gly Lys Leu Ala
1 5 10

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 18:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 13 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 18:

Asp Glu Phe Arg Ser Gln Met Lys Asn Gly Lys Leu Ile
1 5 10

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 19:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 18 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 19:

Pro Gln Asp Lys Lys Phe Phe Gln Ser Leu Asp Gly Ile Met Phe Ile
1 5 10 15

Asn Lys

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 20:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 18 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 20:

Thr Arg Glu Asn Asp Pro Ile Gln Gly Pro Asp Gly Lys Met His Gly
1 5 10 15

Asn Thr

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 21:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 18 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 21:

Thr Arg Glu Asn Asp Pro Val Leu Gly Pro Asp Gly Lys Thr His Gly
1 5 10 15

Asn Lys

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 22:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 18 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 22:

Thr Arg Glu His Asn Pro Val Arg Gly Pro Asp Gly Lys Met His Gly
1 5 10 15

Asn Lys

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 23:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 18 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 23:

Thr	Arg	Glu	Ser	Asp	Pro	Val	Arg	Gly	Pro	Asp	Gly	Arg	Met	His	Gly
1				5					10					15	

Asn Lys

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 24:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 18 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 24:

Thr	Arg	Glu	Asn	Asp	Pro	Ile	Glu	Gly	Leu	Asp	Gly	Lys	Ile	His	Gly
1				5					10					15	

Asn Thr

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 25:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 18 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 25:

Thr	Arg	Glu	Asn	Asp	Pro	Ile	Arg	Gly	Pro	Asp	Gly	Lys	Met	His	Gly
1				5					10					15	

Asn Leu

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 26:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 18 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 26:

Thr Arg Glu Asn Asp Pro Val Arg Gly Pro Asp Gly Lys Thr His Gly
1 5 10 15

Asn Lys

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 27:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 18 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 27:

Thr Arg Glu Asn Asp Pro Ile Gln Gly Pro Asp Gly Lys Val His Gly
1 5 10 15

Asn Thr

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 28:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 18 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 28:

Thr Arg Glu Ser Asp Pro Val Arg Asp Ala Asp Gly Lys Ser Tyr Asn
1 5 10 15

Asn Gln

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 29:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 18 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 29:

Thr Arg Glu Ser Asp Pro Val Arg Gly Pro Asp Gly Lys Thr His Gly
1 5 10 15

Asn Lys

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 30:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 2 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 30:

Ala Thr
1

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 31:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 2 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 31:

Ala Leu
1

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 32:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 2 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 32:

Ala Met

1

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 33:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 2 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 33:

Ser Met

1

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 34:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 2 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 34:

Thr Met

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In tional Application No
PCT/EP 98/08424

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C12N15/12 C12N15/11 C07K14/81 C07K16/38 A61K31/70
A61K38/57 A61K48/00 G01N33/68 C07H21/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07K C12N A61K G01N C07H

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 300 459 A (MOCHIDA PHARM CO LTD) 25 January 1989 see claims; examples	1, 9, 10, 12, 14
A	WO 95 02055 A (LASKOWSKI MICHAEL ; ANDERSON STEPHEN (US)) 19 January 1995 see SeqID 13 see claims; figures 1-3; examples	1
A	WO 97 15670 A (ARRIS PHARM CORP) 1 May 1997 see claims; figures	1

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 May 1999

Date of mailing of the international search report

02/06/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fuhr, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/08424

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0300459	A	25-01-1989	JP 1027473	A	30-01-1989
WO 9502055	A	19-01-1995	AU 7257994	A	06-02-1995
WO 9715670	A	01-05-1997	AU 7476296	A	15-05-1997

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In nationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/08424

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C12N15/12 C12N15/11 C07K14/81 C07K16/38 A61K31/70
A61K38/57 A61K48/00 G01N33/68 C07H21/04

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07K C12N A61K G01N C07H

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 300 459 A (MOCHIDA PHARM CO LTD) 25. Januar 1989 siehe Ansprüche; Beispiele ---	1.9, 10, 12, 14
A	WO 95 02055 A (LASKOWSKI MICHAEL ; ANDERSON STEPHEN (US)) 19. Januar 1995 siehe SeqID 13 siehe Ansprüche; Abbildungen 1-3; Beispiele ---	1
A	WO 97 15670 A (ARRIS PHARM CORP) 1. Mai 1997 siehe Ansprüche; Abbildungen -----	1



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

25. Mai 1999

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

02/06/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Fuhr, C

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/08424

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 0300459	A	25-01-1989	JP	1027473 A	30-01-1989
WO 9502055	A	19-01-1995	AU	7257994 A	06-02-1995
WO 9715670	A	01-05-1997	AU	7476296 A	15-05-1997

